



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría, una revisión

Pediatric inflammatory bowel disease, a review

Catalina Grez^{a,b}, Juan Cristóbal Ossa^{c,d}

^a Becado Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^b Médico Pediatra Clínica Santa María. Santiago, Chile

^c Pediatra Gastroenterólogo Clínica Las Condes y Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile

^d Profesor Asistente Universidad de Chile. Santiago, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 16 01 2019.

Aceptado: 05 06 2019.

Palabras clave:

Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, multifactorial, inflamación, retraso crecimiento, diagnóstico precoz, biológicos, curación mucosa.

Key words:

Pediatric intestinal inflammatory disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis, multifactorial, inflammation, growth retardation, early diagnosis, biologicals, mucosa healing.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP) es una patología inflamatoria crónica de origen multifactorial. Su incidencia está en aumento a nivel mundial y nuestro país estaría experimentando este cambio. Se puede iniciar en edades muy precoces o más tardía en la adolescencia. Clásicamente se manifiesta con diarrea con o sin sangre, dolor abdominal, baja de peso y falla en el crecimiento, también puede tener síntomas extraintestinales los cuales pueden ser la única manifestación inicialmente. El diagnóstico se realiza en base a la historia clínica, examen físico, imágenes y endoscopia con biopsia, estas últimas permitirán confirmar el diagnóstico. Se han descrito dos estrategias de tratamiento top down y step up, en ambas el objetivo es la curación de la mucosa. La clave del manejo se centra en el control de síntomas y de la inflamación evitando las complicaciones de la enfermedad y los efectos secundarios de los tratamientos.

ABSTRACT

Pediatric inflammatory bowel disease (PIBD) is a chronic inflammatory disease of multifactorial origin. Its incidence is increasing worldwide and our country would be experiencing this change. It can start at very early ages or later in adolescence. Classically manifested with diarrhea with or without blood, abdominal pain, weight loss and failure to grow, and may also have extraintestinal symptoms which may be the only manifestation initially. The diagnosis is made based on the clinical history, physical examination, images and endoscopy with biopsy, the latter will allow confirming the diagnosis. Two treatment strategies; top down and step up have been described, in both the goal is the healing of the mucosa. The key to management is focused on the control of symptoms and inflammation, avoiding the complications of the disease and the side effects of the treatments.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jossa@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.06.009>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica que comprende la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada. La EC afecta desde la boca hasta el ano y la CU afecta solo el colon, por otro lado, la colitis indeterminada es aquella que no logra clasificarse en ninguna de las dos anteriores y en este caso, es la evolución de la enfermedad la que permitirá su diferenciación. Las implicancias que la Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP) trae son particularmente importantes dado efectos negativos en el crecimiento, desarrollo y bienestar del niño. Esta revisión entrega una puesta al día en los conceptos más relevantes de esta patología, para así ayudar al control y tratamiento de nuestra población con EIIP.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de EII están aumentando a nivel mundial tanto en países desarrollados como en desarrollo. Canadá tiene las mayores tasas de incidencia de EII, siendo en adultos en Nueva Escocia 54.6 x 100000, la prevalencia en pediatría ha aumentado en un 50% en los últimos 15 años, haciendo notar un aumento del 8% en los menores de 5 años¹. En Escocia se ha visto un aumento en el diagnóstico de EIIP del 76% desde la década del 90 y el diagnóstico, además, se realizó a edades más tempranas². Un estudio realizado en Singapur en los últimas dos décadas, demostró un aumento dramático de casi 10 veces en la incidencia media anual de EII pediátrica³. Estos cambios en la epidemiología se han asociado entre otros, a cambios ambientales como la occidentalización de la sociedad.

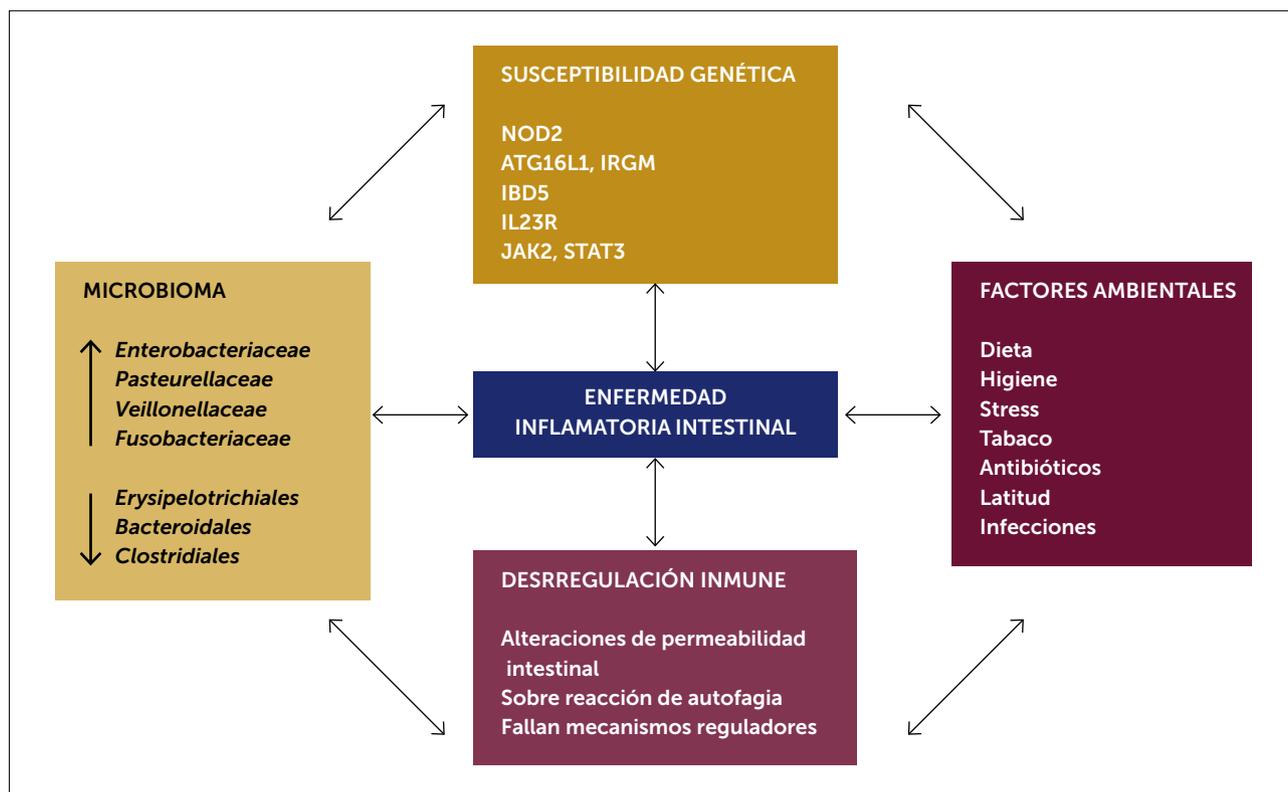
Las tasas reportadas en la literatura son variables para la EIIP. La incidencia por 100000 reportada va desde 2.4 en Texas hasta 12.8 en Suecia^{4,5}. Un estudio realizado en Nueva Zelanda registró una prevalencia puntual al 2015, para EII pediátrica, de 21.7 por 100000 niños menores de 16 años, siendo 16.5 para CU y 3.3 para EC, este estudio demostró además diferencias en las tasas de prevalencia para el norte y sur del país⁶. Actualmente no existen datos epidemiológicos de la realidad de la EIIP en Chile. La mortalidad en la EIIP es rara, pero las tasas acumuladas no son insignificantes, la mortalidad se relaciona principalmente con infecciones, en particular en pacientes con dos o más agentes inmunosupresores⁷.

La EII se presenta en adultos y niños de todas las edades, cerca de un 25% de EC y 20% de CU se presentan antes de los 20 años. El *peak* de inicio de la enfermedad es en la adolescencia tardía, un 4% de la EII pediátrica se diagnostica antes de los 5 años⁸, pudiendo presentarse incluso antes del año de vida. La presentación de la enfermedad en la niñez suele ser más extensa fenotípicamente, puede tener un curso más agresivo y con mayores complicaciones al compararlo con la presentación de la adultez.

PATOGÉNESIS

En la patogénesis de la EIIP están involucrados defectos genéticos e inmunes del paciente, que bajo la influencia de factores ambientales resulta en una respuesta inflamatoria crónica afectando a la microbiota comensal presente en la mucosa intestinal. Un estudio de genética aplicada ha descubierto más de 200 loci genéticos asociados a EII⁹. Dentro de los defectos genéticos identificados están los genes de respuesta inmune innata y adaptativa (NOD2, IBD5, ATG16L, IL23R entre otros) que codifican para proteínas de reconocimiento bacteriano intracelular, canales catiónicos, autofagia y señalética de la citoquina IL-23, estos asociado a defectos inmunes en la integridad de la barrera epitelial, la influencia del medio ambiente y la microbiota intestinal terminan produciendo inflamación crónica¹⁰ (ver figura 1). Especial valor en la patogenia tiene la influencia del medio ambiente, algunas demostraciones claras de esto es la concordancia genética entre gemelos monocigóticos para la EII que es de un máximo de 50% y por otro lado el rápido aumento de la tasa de incidencia de EII no alcanza a ser explicada por cambios genómicos¹⁷; por último, pacientes que emigran de países en vías de desarrollo a áreas desarrolladas adoptan la epidemiología de la EIIP del país en que se establecen¹¹.

Otros factores que se asocian al desarrollo de EIIP son el parto por cesárea, ausencia leche materna, uso de antibióticos en los primeros años de vida y la dieta rica en grasa, entre otros. Con respecto a la microbiota, existe evidencia en estudios animales con modelos de EII (ej. IL-10-/-) que ratones criados en áreas libres de gérmenes mantienen colon sano, pero desarrollan una colitis severa al exponerse al medio ambiente. Por otro lado, en pacientes con enfermedad perianal severa, la ileostomía que deriva la materia fecal, permite mejorar la inflamación perianal significativamente. Aún no se ha podido identificar un microorganismo causante de la enfermedad, pero si se han identificado algunas *Escherichia coli* adherente-invasiva patógena, presentes mayormente en biopsias de resección intestinal ileal de pacientes con EC en que la enfermedad recurre¹². Estudios de secuenciación masiva han demostrado que tanto adultos como niños con EII presentan disbiosis, con una reducción general en la diversidad bacteriana; con disminución de los anaerobios obligados del *phylum Firmicutes* que son productores de butirato (*Faecalibacterium prausnitzii*) acompañado de un aumento de los facultativos anaerobios del *phylum* proteobacteria, en especial las Enterobacterias, siendo el mayor representante *Escherichia coli*¹³. El concepto de disbiosis también se ha visto en otras enfermedades inflamatorias como obesidad, diabetes mellitus, autismo y cáncer de colon¹⁴.

Figura 1. Patogenia de la Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EII se hace en base a la historia clínica del paciente, examen físico, laboratorio, imágenes y obligatoriamente se requiere el estudio endoscópico y colonoscópico con biopsias. No existe un criterio único ni patognomónico para diagnóstico de EC o CU, por lo que se requiere un conjunto de condiciones para su diagnóstico.

Presentación Clínica: La EII se puede presentar con una gran variedad de síntomas y signos tanto intestinales como extraintestinales. La CU se manifiesta clásicamente con dolor abdominal y diarrea con sangre, mientras que la EC puede presentarse con dolor abdominal y diarrea con o sin sangre y más característicamente con baja de peso o retraso del crecimiento. Otros síntomas gastrointestinales que pueden estar presentes son náuseas, vómitos, distensión abdominal, aftas orales y el compromiso perianal que es exclusivo de la EC¹⁵. En la Tabla 1, se resumen aspectos clínicos y de estudio endoscópico y biopsia¹⁶.

En aproximadamente un 30% de los pacientes pediátricos, las manifestaciones extraintestinales pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad, se presentan más frecuentemente en niños que en adultos y es más habitual su presencia en la EC que en la CU¹⁷. Puede haber fiebre, anemia, astenia

y anorexia. Por sistemas lo más frecuente es el compromiso articular, pudiendo presentar artralgias, artritis periférica, espondilitis anquilosante, además, puede haber osteoporosis¹⁷. El compromiso ocular se puede manifestar con uveítis o epiescleritis; el compromiso cutáneo con eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet y psoriasis¹⁸. Hasta un 50% de los paciente puede tener compromiso hepático durante el curso de la enfermedad, con esteatosis, colestasia, hepatitis granulomatosa o asociarse a hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria¹⁹. Las manifestaciones pancreáticas son poco frecuente, pero se ha descrito pancreatitis aguda y crónica, pancreatitis autoinmune e insuficiencia pancreática²⁰.

La CU, en general, afecta exclusivamente al colon siendo la presentación más frecuente pancolónica. A diferencia de los adultos, solo un porcentaje menor de pacientes se limita al recto; además, se han descrito formas atípicas de presentación con compromiso colónico en parche, compromiso del tracto gastrointestinal superior como erosiones y pequeñas úlceras gástricas, duodenitis, esofagitis y también formas graves con compromiso transmural y úlceras profundas²¹. La EC puede afectar desde la boca hasta el ano y la localización más frecuente es ileocolónica¹⁵.

Tabla 1. Características Clínicas

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Distribución por Sexo	Hombre>Mujer	Hombre=Mujer
Síntomas y Signos	Dolor abdominal, diarrea, baja de peso, anorexia, retraso pondo estatural	Diarrea con sangre y dolor abdominal
Localización	Boca al ano, compromiso transmural: mucosa a serosa, ileocolónico lo más común	Sólo colon, compromiso mucoso, pancolónico lo más común
Hallazgos endoscópicos	Distribución segmentaria, úlceras aftosas, úlceras profundas, empedrado, enfermedad perianal, estenosis, fístulas	Eritema difuso y continuo, friabilidad, granularidad, pérdida patrón vascular desde el recto hacia distal.
Hallazgos histológicos	Granulomas no caseificados (patognomónicos); criptitis focal, abscesos cripticos, ileitis	Criptitis, abscesos cripticos, distorsión arquitectura de la cripta, linfocitosis basal, metaplasia distal células paneth
Hallazgos Radiológicos	Segmentos estenóticos rígidos, áreas sanas v/s inflamadas	Dilatación del colon en megacolon toxico

Traducido de: BMJ 2017;357:j2083.

Un grupo especial de pacientes son los menores de 6 años o *Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease* (VEOIBD), en estos al igual que lo descrito en edades mayores, lo más frecuente es que sea una enfermedad de origen poligénico, pero se ha descrito un subgrupo de pacientes con formas monogénicas como el déficit de XIAP, defectos en la señalización de IL-10, entre otros²². En cuanto a la forma de presentación hay hallazgos inconsistentes, se han descrito fenotipos más severos, pero también se han descrito presentaciones más leves al momento del diagnóstico y que podrían evolucionar de forma más agresiva en el tiempo.

Laboratorio: Frente a la sospecha de EII se debe realizar al paciente un hemograma completo, proteína C reactiva (PCR) y/o velocidad de hemosedimentación (VHS), enzimas hepáticas y albúmina. En estos pacientes es habitual encontrar anemia, leucocitosis, trombocitosis, hipoalbuminemia, disminución de proteínas totales, elevación de transaminasas, elevación de VHS y PCR; pero un laboratorio normal no es suficiente para descartar el diagnóstico de EII²³.

La calprotectina fecal es una proteína que se encuentra principalmente en neutrófilos, tiene una acción protectora en procesos inflamatorios, infecciosos y proliferativos. Su elevación es un marcador de inflamación colónica, pero no es específico de EII. Requiere una muestra de deposiciones, es simple de obtener y útil para diferenciar trastornos funcionales de trastornos orgánicos. Se utiliza para evaluar respuesta a tratamiento y en el seguimiento de la EII, pudiendo predecir el riesgo de recidivas. La calprotectina normal es un indicador

de curación de la mucosa, valores de calprotectina <150 µg/gr tiene un alto valor predictivo para curación mucosa²⁴. Otro marcador fecal es la lactoferrina, es una proteína de neutrófilos, sensible y específica para inflamación intestinal²⁵ que, al igual que la calprotectina, se ha utilizado en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EII. La Calgranulina-C es también un marcador fecal de inflamación, el cual sería más específico que la calprotectina ya que es liberado por granulocitos activados. Estudios recientes han demostrado que tendría características similares a la calprotectina para predecir EII²⁶. Pese a que se han descrito una gran cantidad de marcadores fecales de inflamación el único actualmente disponible y utilizado en la práctica clínica es la calprotectina.

Del punto de vista serológico, los anticuerpos más utilizados son los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos con patrón de fluorescencia perinuclear o pANCA y anticuerpo anti *Saccharomyces cerevisiae* o ASCA, entre otros. Estos tienen un bajo valor predictivo para el tamizaje de EII²⁷. Su uso es complementario y no de rutina, pero en ocasiones tendrían un rol pronóstico, por ejemplo, niños con EC ASCA IgA/IgG (+) tienen alta prevalencia de enfermedad de íleon terminal e ileocecal y más riesgo de necesitar cirugía, pero, si un paciente con EC es pANCA (+), es más probable que tenga pancolitis o colitis izquierda respetando el íleon y con esto menor riesgo de cirugía²⁸.

En niños con sospecha de EII es importante hacer el diagnóstico diferencial con infecciones gastrointestinales, preferentemente antes de realizar el estudio endoscópico. Es de utilidad

realizar coprocultivo, PCR y/o toxina para *Clostridium difficile* y si está disponible, realizar PCR en deposiciones para diferentes agentes infecciosos. El hallazgo de un agente infeccioso no descarta que sea una EI ya que podría ser el gatillante de ésta.

Endoscopia: La colonoscopia completa hasta íleon terminal con toma de biopsias escalonadas, es esencial para diferenciar EC de CU e identificar la localización y extensión de la enfermedad. La inflamación aislada de íleon y colon normal puede verse en un 9% niños con EC, de ahí la importancia de intentar siempre la intubación ileal²⁹. La endoscopia también debe ser considerada de primera línea en el estudio de la EIIP. Hay trabajos que señalan que la ausencia de síntomas altos no elimina la posibilidad de tener una inflamación alta, es más, datos del registro de PIBD indican que la endoscopia ayudó a definir el diagnóstico en 10% niños con EIIP³⁰. La cápsula endoscópica también es una herramienta en el estudio de la enfermedad. Un estudio terciario demostró que la cápsula afectó el manejo y mejoró el *outcome* de pacientes con EIIP, sin embargo, tiene riesgo de causar obstrucción si hay estenosis y además, no permite la toma de muestras para biopsia, por lo que se considera como un estudio diagnóstico complementario³¹.

Biopsia: En la EC la histología se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos, lo cual es característico de la enfermedad, alteración focal de la arquitectura de las criptas (segmentaria o discontinua), inflamación crónica focal o en parches y preservación de la mucina en sitios activos. La ausencia de granulomas no descarta la EC, ya que solo están presentes en un 20-40% de los casos. En la CU la inflamación se limita a la mucosa. Se puede observar edema, congestión y aumento del número de células plasmáticas, hay distorsión de las vellosidades y criptas, daños sugerentes de cronicidad, presencia de agregados linfoides basales e infiltrado inflamatorio crónico y depleción de mucina en células caliciformes. Se puede observar criptitis, abscesos crípticos o destrucción de las criptas³².

Imágenes: Los distintos métodos imagenológicos entregan información valiosa para evaluar la ubicación, extensión y la gravedad de la enfermedad, así como para reconocer las complicaciones en el momento del diagnóstico y durante la evolución. Se debe evaluar, según disponibilidad y características de cada paciente, la mejor imagen a realizar.

-**Ecografía abdominal:** La ecografía realizada por un radiólogo infantil con experiencia en la patología es una herramienta diagnóstica muy útil en el estudio inicial y seguimiento del paciente. Se puede observar engrosamiento intestinal con hiperemia, pared intestinal irregular, estrechamiento luminal, mesenterio engrosado, peristalsis alterada, rigidez de asas, linfadenopatías, colecciones o abscesos y se puede evaluar la

vascularización de la pared intestinal con el uso de doppler³³. Dentro de sus ventajas está el bajo costo, ser ampliamente accesible, no requiere sedación, en general es bien tolerada por los niños y no irradia, pero es operador dependiente y no logra visualizar el tracto gastrointestinal completo especialmente rectosigmoides³⁴. No requiere preparación del paciente, pero el ayuno y el uso de contraste oral, como una solución de polietilenglicol, mejoran el rendimiento del examen.

-**Tomografía computada (TC):** Las ventajas de esta técnica son un costo moderado y mejor acceso en comparación a la RM, permite evaluar el compromiso intestinal y extraintestinal, entrega imágenes en múltiples planos, es una técnica rápida que se puede realizar en pacientes gravemente enfermos. Una de sus principales complicaciones es la radiación y que puede requerir contraste oral y/o endovenoso³⁴. El contraste enteral utilizado puede ser agua o una solución de polietilenglicol, sorbitol o manitol, el cual puede ser administrado vía oral (enterografía) o por sonda nasoyeyunal (enteroclis) dependiendo de la tolerancia del paciente, el contraste permite distender la pared intestinal entregando una visualización óptima de esta. Estudios han demostrado que no habrían diferencias en cuanto a rendimiento para la enterografía al comparar con la enteroclis³⁵. La TC con contraste nos puede mostrar engrosamiento de la pared intestinal, realce de la mucosa, depósito de grasa en la submucosa, edema, inflamación del mesenterio, adenopatías, pseudopólipos, vasa recto prominentes, se pueden observar complicaciones como fístulas, abscesos, estenosis y además permite estadificar la enfermedad³³.

-**Resonancia magnética (RM):** La RM se ha ido convirtiendo en el método imagenológico de elección al momento del diagnóstico en EIIP. Permite evaluar el compromiso de todo el intestino, especialmente de intestino delgado el cual queda, en general, fuera del alcance endoscópico. Identifica cambios en la pared intestinal y complicaciones de la enfermedad como fístulas, abscesos, flegmones y estenosis³⁶. La RM es un buen indicador de actividad en la EC por lo que se está utilizando como un marcador de curación de la mucosa, tanto en niños como en adultos³⁷. Dentro de sus ventajas está el que no produce radiación ionizante, entrega imágenes de alta resolución en diferentes planos y además es útil para evaluar el compromiso extraintestinal como el compromiso de grasa mesentérica, linfonodos, líquido libre, entre otros. Como desventajas de este método está el alto costo, no está ampliamente disponible, en niños pequeños requiere sedación y requiere la administración de contraste el cual puede ser difícil de tolerar en niños pequeños³⁴. Al igual que en la TC el contraste puede ser administrado vía oral o por una sonda nasoentérica. El rendimiento de una enterografía por RM sería similar a la enterografía por TC, con la ventaja de no irradiar al paciente³⁸.

-Tránsito intestinal o radiografía con Bario: Pese a la aparición de técnicas como TC y RM se sigue utilizando en diagnóstico y seguimiento. Es una técnica ampliamente disponible y de bajo costo, no requiere sedación, permite una buena evaluación de la mucosa intestinal e identificar complicaciones como estenosis y fístulas. Como desventaja está la radiación y que no permite evaluar complicaciones transmurales ni extraluminales³⁴.

TRATAMIENTO

Clásicamente, el objetivo de tratamiento en la EEIP fue reducir los síntomas, pero con el advenimiento de los biológicos que tienen la capacidad de curar la mucosa, promover crecimiento y de esta forma modificar la historia natural de la enfermedad, los nuevos objetivos en el tratamiento de la EIIP son:

- 1) Eliminar síntomas y restaurar la calidad de vida.
- 2) Restaurar el crecimiento normal.
- 3) Eliminar las complicaciones.

El tratamiento actual tiene dos formas de enfrentamiento, el “*top down*” o “*step up*”. El **step up** se inicia con aminosalicilatos, corti-

coides, antibióticos o nutrición enteral y escala a inmunomoduladores, biológicos o cirugía si el paciente empeora. El **top down** se inicia con biológicos dada la severidad del cuadro y luego se desciende a drogas menos agresivas. Una vez que tenemos el diagnóstico debemos decidir en forma individual con cada paciente que tratamiento le ofreceremos de inducción y luego de mantención. La iniciativa STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets In Inflammatory Bowel Disease*) propuso el término *Target to treat*, que incluye 12 recomendaciones como curación mucosa, mejora de la calidad de vida, restaurar el desarrollo puberal y crecimiento, entre otros³⁹. La Tabla 2 resume el tratamiento de la EIIP, con las drogas usadas, sus dosis, efectos adversos y notas de manejo.

Nutrición enteral: La nutrición enteral exclusiva (NEE) se define como la que provee el 100% de calorías por fórmula líquida, y es tan efectiva como los corticoides en inducir la remisión clínica en niños con EC. La fórmula elemental no ha mostrado superioridad a las poliméricas por lo que ambas se pueden utilizar. La duración va de 8 a 12 semanas y entre sus ventajas está que carece de los efectos adversos del corticoide, promueve el crecimiento y produce curación de la mucosa. Una de las desventajas que

Tabla 2. Tratamiento Farmacológico de la Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

DROGA	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS	NOTA
Prednisona Metilprednisolona(ev)	1-2 mg/kg día oral, máximo 40 a 60 mg/día	Suprime crecimiento, supresión adrenal, inmunosupresión	Lograr remisión 0-2 semanas luego descenso lento, total 11 semanas
Budesonida	9 mg oral	Similar a prednisona pero en menor magnitud	Por 4 semanas luego descenso lento, total 11 semanas
5-aminosalicilatos	50-80mg/kg/día oral hasta 4 gr día	Efecto paradójico, nefritis intersticial	En crisis adicionar terapia vía rectal para lograr mejor efecto
Azatioprina 6-mercaptopurina	2-3 mg/kg/día oral 1-1.5 mg/kg/día oral	Inmunosupresión, mielosupresión, pancreatitis, linfoma.	Previo al inicio del tratamiento medir TPMT para ajustar dosis y medir títulos de varicela y serología Virus Epstein Barr. Hemograma y perfil Hepático cada 3 meses.
Metotrexato	15mg/m ² /semana sub cutáneo (max 25 mg/día)	Nausea, toxicidad hepática	Títulos varicela y serología virus Epstein Barr pre inicio. Ondasetrón pre dosis. Asociar ácido fólico 5 mg/semana. Hemograma y perfil hepático cada 3 meses.
Infliximab	5mg/kg ev: 0.2 y 6 semanas luego cada 8 semanas. Dosis puede aumentarse a 10 mg/kg y acortar su intervalo de administración. (Ideal ajustar con niveles y medir anticuerpos)	Inmunosupresión, linfoma, psoriasis	Previo al inicio: Tamizaje TBC, hepatitis b y títulos varicela. Hemograma y perfil hepático previo a cada infusión
Adalimumab	Inducción: 2.4 mg/kg (max 160 mg), luego en semana 2: 1.2 mg/kg (max 80 mg). Mantención 0.6 mg/kg semana por medio	Inmunosupresión, linfoma, psoriasis	Previo al inicio: Tamizaje TBC, hepatitis b y títulos varicela. Hemograma y perfil hepático previo a cada infusión

TPMT: Tiopurina Metiltransferasa.

Adaptada de Acta gastroenterol Latinoam 2018, 48(3): 226-241.

presenta es que debe ser estrictamente líquida, por lo que puede ser difícil de tolerar y muchas veces requerirá una sonda nasogástrica para alimentación nocturna⁴⁰. Siempre después de la NEE se debe complementar o escalar a alguna droga que permita la mantención como un inmunomodulador o biológico.

Corticoides: Sólo se deben usar para inducir remisión, sin embargo, un 50% de los pacientes se hará dependiente o requerirá cirugía. Su uso en remisión está limitado por los numerosos y conocidos efectos adversos de los esteroides. Si los pacientes necesitan un tiempo prolongado de esteroides o presentan dependencia, es de regla el paso a terapia de mantención con un inmunomodulador, biológico o cirugía⁴¹. La Budesonida está formulada para su liberación en íleon o colon, presenta una primera metabolización hepática lo que limita sus efectos sistémicos y es capaz de inducir remisión en EC y CU pero no es efectiva en la mantención⁴².

Aminosalicilatos (5-ASA): Estas drogas ejercen un efecto anti-inflamatorio tópico en la mucosa intestinal. Pueden ser usados en CU leve a moderada para inducir remisión así como para la mantención. En EC no tienen rol en la inducción ni para la remisión, pero sí puede usarse como terapia adyuvante si hay compromiso colónico. El compuesto original fue la Sulfasalazina pero fue dejada atrás por efectos adversos de la sulfa. Los nuevos 5-ASA logran mantener una buena concentración en el intestino sin efectos adversos. Existen preparaciones tópicos de gran utilidad para el manejo de proctitis o colitis distales que pueden usarse en complemento a la terapia oral⁴³.

Antibióticos: Antibióticos como el ciprofloxacino y el metronidazol pueden utilizarse para la inducción en la enfermedad perianal fistulizante, especialmente cuando no se pueden iniciar inmunomoduladores si hay infección concomitante o necesidad de cirugía. La rifaximina logra inducir remisión en EC con enfermedad colónica⁴⁴.

Inmunomoduladores: Las tiopurinas son inhibidoras de las purinas; azatioprina y su metabolito mercaptopurina (6-MP) son drogas de lento inicio de acción (10-12 semanas) pero muy efectivas en mantener remisión en EC y CU en niños⁴⁵. Dentro de sus efectos adversos se incluyen la mielosupresión, elevación de transaminasas y pancreatitis. Una manera de evitar los efectos adversos es medir la actividad de la enzima Tiopurina Metiltransferasa (TPMT) la que inactiva los metabolitos tóxicos de la Azatioprina. El paciente con baja actividad TPMT tiene riesgo de toxicidad elevada, entonces se debe iniciar tratamiento con dosis bajas del fármaco. Existe un leve aumento del riesgo de linfoma con el uso de inmunomoduladores vs población general (4.5 por 10000 pacientes año v/s 0.6 por 10000)⁴⁶. El metotrexato es un inmunomodulador que puede ser usado en mantención en la EC luego de falla a tiopu-

rinas, pero puede producir hepatotoxicidad, náuseas, mielosupresión y está contraindicado en el embarazo, además los pacientes deben recibir ácido fólico diario o semanal cuando están bajo tratamiento con este fármaco⁴⁷.

Biológicos: La introducción de anticuerpos monoclonales contra Factor de necrosis tumoral (anti-TNF) revolucionó el tratamiento de la EII. Existen dos anticuerpos anti-TNF aprobados en niños: Infliximab y Adalimumab, estos pueden ser usados en infusión o subcutáneo respectivamente. El estudio REACH de niños con EC moderada a severa, mostró para Infliximab una respuesta de 88% y remisión de 56% a 1 año⁴⁸. Similares tasas logró en CU, con 73% de respuesta y remisión de 39% a 1 año⁴⁹. Adalimumab también demostró tasas similares en EC moderada a severa activa⁵⁰.

La falla del tratamiento a anti-TNF puede resultar de una baja concentración de la droga dada por una dosis inadecuada o por la formación de anticuerpos, por lo que se recomienda una postura proactiva con medición de niveles y anticuerpos lo cual se encuentra disponible en nuestro país. Concentraciones de Infliximab entre 3 y 7 µg/mL se asocian con una buena respuesta clínica. El uso de terapia combinada de Anti-TNF con azatioprina/6 MP o Metotrexato por al menos 6 meses a 1 año previene la formación de anticuerpos, dando mayor concentración del fármaco y mejores beneficios a largo plazo⁵¹.

Los anti-TNF son superiores a las tiopurinas para producir curación de la mucosa además son las únicas drogas con la habilidad de curar las fístulas perianales en la EC⁵². También mejoran el crecimiento en pacientes con retraso crecimiento. Por esta razón son de primera línea en niños con EC con úlceras profundas, enfermedad perianal, falla crecimiento, osteoporosis y compromiso panenterico⁵³. En CU aguda grave, los anti-TNF son de segunda línea cuando hay falla a corticoides al quinto día de tratamiento⁵⁴.

Desde el año 1996 se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T con alta mortalidad, esto en hombres con EII tratados con anti-TNF y tiopurinas. Hasta la fecha se han descrito unos 40 casos, todos habían recibido combinación de anti-TNF y tiopurina, o solo tiopurina y ninguno recibiendo únicamente anti-TNF, de esta manera se debe evaluar la elección de terapia combinada en hombres jóvenes considerando riesgos y beneficios⁵⁵.

Los efectos adversos a los biológicos son reacciones a la infusión o de la inyección. Elevan el riesgo de infección por hongos, micobacterias y virus. Todos los pacientes deben ser estudiados para infección latente de micobacteria antes de iniciar anti-TNF. Así mismo se deben chequear títulos de varicela, virus hepatitis B y esperar al menos 4 semanas de la administración vacunas vivas para su inicio.

Cirugía: La cirugía es una alternativa terapéutica para CU y EC en niños. En CU refractaria a tratamiento médico, la colectomía total con *pouch* ileal con anastomosis al ano realizada en un centro especializado y por cirujanos entrenados en la técnica, resulta ser curativa para la CU. Niños con este procedimiento tienen buen resultado a largo plazo y tienen una buena calidad de vida que no difiere de la población general⁵⁶. En EC la inflamación transmural con complicaciones como fístulas, abscesos y estenosis puede requerir cirugía. Hay que destacar que la recurrencia de la EC es alta post cirugía (ejemplo resección ileocólica) hay estudios que muestran que la azatioprina no previene las complicaciones, siendo actualmente los biológicos una alternativa para evitar la recurrencia post procedimiento⁵⁷.

SEGUIMIENTO

En el seguimiento de la EIIP, se cuenta con escalas que incorporan variables clínicas y de laboratorio, en algunos casos nos dan una referencia del estado de actividad de la enfermedad. Actualmente en pediatría se cuenta con el *Pediatric Crohn Disease Activity Index* (PCDAI) en EC⁵⁸ y el *Pediatric Ulcerative Colitis Activity*

Tabla 3. Índice de actividad PUCAI

Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
Rectorragia	
Ausente	0
Pequeño sangrado (<50% deposición)	10
Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado abundante (>50% deposición)	30
Consistencia	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente deshechas	10
Número de deposiciones al día	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> de 8	15
Deposiciones nocturnas	
Ausentes	0
Presentes	10
Grado de actividad	
Sin limitación	0
Restricción ocasional	5
Restricción importante	10

PUCAI<10: remisión. PUCAI 10-34: brote leve.
PUCAI 35-64: brote moderado. PUCAI≥65: brote grave.

Index (PUCAI) en la CU⁵⁹ (ver tablas 3 y 4), estas son una herramienta útil en el seguimiento de nuestros pacientes con las que podemos evaluar la respuesta a la terapia que indicamos (*target to treat*).

Además de la evolución clínica debemos poner atención a deficiencias nutricionales y de micronutrientes. La pérdida de sangre, la malabsorción intestinal, mala ingesta e inflamación presentes frecuentemente en esta patología, puede llevar a deficiencias de hierro, folatos, vitamina B12 y vitamina D. Respecto esta última y su sabido rol en la inmunidad se recomienda mantener niveles de 25 OH vitamina D >30 ng/mL⁶⁰.

Otro punto importante a considerar es el crecimiento, un 40% de niños con EC y un 10% con CU tendrán falla de crecimiento por factores ya nombrados, y los corticoides son un factor clave

Tabla 4. PCDAI abreviado (historia de 7 días + examen)

Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Leve, puede ser ignorado	5
Moderado a severo, no puede ser ignorado	10
Grado de actividad	
Sin limitación	0
Ocasional	5
Limitación frecuente	10
Número de deposiciones al día	
0-1 líquida sin sangre	0
<2 semiformada con poca sangre ó 2-5 líquidas	5
Abundante sangre, 2-6 líquidas o diarrea nocturna	10
Abdomen	
Sin dolor, sin masa	0
Dolor o masa sin dolor	5
Dolor involuntario o masa palpable	10
Enfermedad perirrectal	
Tags asintomáticos	0
1-2 fístulas, indoloras, escaso drenaje	5
Fístula activa, drenaje, dolor de absceso	10
Peso	
Ganancia de peso, mantener peso voluntario o pérdida voluntaria	0
Mantener peso involuntario, baja peso 1-9%	5
Pérdida peso >10%	10
Manifestaciones Extraintestinales	
Fiebre ≥38.5°C por 3 días, artritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso:	
Nada	0
1	5
≥2	10

PCDAI<10: remisión. PCDAI 10-27.5: brote leve.
PCDAI 30-37.5: brote moderado. PCDAI>40: brote grave.

a considerar. Debemos evaluar en cada visita peso y talla junto a la velocidad de crecimiento⁶¹. En pacientes con EIIP y falla crecimiento, pubertad retrasada, uso prolongado de corticoides o inflamación severa se recomienda realizar una densitometría ósea y suplementar entre 1000 a 1600 mg calcio con 800 a 1000 UI de vitamina D al día⁶².

Dado la inflamación crónica pacientes con EC y CU tienen un riesgo aumentado de cáncer de colon. Estudios poblacionales de pacientes con CU la incidencia de cáncer de colon es 13 por 1000 pacientes y se recomienda que en pediatría luego de 7 a 10 años del diagnóstico, iniciar *screening* cada 1 a 2 años⁶³.

Por último, la EIIP puede afectar muchas áreas del funcionamiento psicosocial del niño o adolescente. Tienen mayor riesgo de depresión, ansiedad, problemas sociales, mala calidad de vida y dificultades relacionadas con el funcionamiento escolar. Además

pueden tener una disfunción familiar importante, pudiendo afectar a padres y hermanos del paciente quienes frecuentemente reportan angustia la cual suele acentuarse durante los períodos de brote de la enfermedad⁶⁴. Es importante evaluar de qué manera el paciente y su familia enfrentan la enfermedad y debemos estar atentos a la presentación de los problemas descritos para intervenir de forma oportuna y derivar en caso de necesidad.

CONCLUSIÓN

La EIIP se puede presentar a cualquier edad pediátrica con un compromiso más extenso que en adultos y de curso en ocasiones más agresivo. El diagnóstico oportuno y la elección de tratamiento individualizado por especialistas es crucial, así como la monitorización del desarrollo y crecimiento del niño durante toda la edad pediátrica, y de la minimización de efectos adversos de la terapia.

Declaración conflicto de intereses

Ambos autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, et al. *The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: A Scientific Report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada*. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Feb 2;2(Supplement_1):S1-5.
2. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset WM, et al. *Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland*. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jun;18(6):999-1005.
3. Ong C, Aw MM, Liwanag MJ, Quak SH, Phua KB. *Rapid rise in the incidence and clinical characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in a South-East Asian cohort in Singapore, 1994-2015*. *J Dig Dis*. 2018 Jul;19(7):395-403.
4. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. *Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):27-31.
5. Malmberg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. *Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jul;57(1):29-34.
6. Lopez RN, Evans HM, Appleton L, Bishop J, Chin S, Mouat S, et al. *Point Prevalence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in New Zealand in 2015: Initial Results from the PINZ Study*. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Aug;23(8):1418-24.
7. de Ridder L, Turner D, Wilson DC, Koletzko S, Martin-de-Carpi J, Fagerberg UL, et al. *Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the porto pediatric IBD group*. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Feb;20(2):291-300.
8. Kelsen J, Baldassano RN. *Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults*. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S9-11.
9. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. *Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations*. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):979-86.
10. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. *Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome*. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1505-10.
11. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. *Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study*. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr;110(4):553-63.
12. Sartor RB, Balfour Sartor R. *Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases*. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94.
13. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. *Gut microbiota and IBD: causation or correlation?* *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;14(10):573-84.
14. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. *Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models*. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May;22(5):1137-50.
15. Castro M, Papadatou B, Baldassano M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. *Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003)*. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Sep;14(9):1246-52.
16. Oliveira SB, Monteiro IM. *Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children*. *BMJ*. 2017 May 31;357:j2083.
17. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. *Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Aug;65(2):200-6.
18. Martín de Carpi J, de Carpi JM, Chávez Caraza K, Vicente Villa

- MA, González Enseñat MA, Vilar Escrigas P, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Anales de Pediatría*. 2009;70(6):570-7.
19. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982-92.
 20. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Christodoulou DK. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res*. 2018 Sep 10;10(10):743-51.
 21. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun;58(6):795-806.
 22. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014 Nov;147(5):990-1007.e3.
 23. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):1113-9.
 24. Bossuyt P, Vermeire S. Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Mar;14(1):61-72.
 25. Walker TR, Land ML, Kartashov A, Saslowsky TM, Lyrly DM, Boone JH, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Apr;44(4):414-22.
 26. Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, Van Biervliet S, Hummel TZ, Yuksel Z, et al. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. *Arch Dis Child*. 2018 Jun;103(6):565-71.
 27. Benor S, Russell GH, Silver M, Israel EJ, Yuan Q, Winter HS. Shortcomings of the inflammatory bowel disease Serology 7 panel. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):1230-6.
 28. Amre DK, Lu S-E, Costea F, Seidman EG. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):645-52.
 29. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jul;41(1):1-7.
 30. Hummel TZ, ten Kate FJW, Reitsma JB, Benninga MA, Kindermann A. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jun;54(6):753-7.
 31. Min SB, Le-Carlson M, Singh N, Nylund CM, Gebbia J, Haas K, et al. Video capsule endoscopy impacts decision making in pediatric IBD: a single tertiary care center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Sep;19(10):2139-45.
 32. Vucelic B. Inflammatory Bowel Diseases: Controversies in the Use of Diagnostic Procedures. *Dig Dis*. 2009;27(3):269-77.
 33. Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, Mamula P, Gee MS. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what the gastroenterologist needs to know. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Oct;59(4):429-39.
 34. Duigenan S, Gee MS. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Oct;199(4):907-15.
 35. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy--feasibility study. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):275-81.
 36. Mentzel H-J, Reinsch S, Kurzai M, Stenzel M. Magnetic resonance imaging in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 7;20(5):1180-91.
 37. Mojtahed A, Gee MS. Magnetic resonance enterography evaluation of Crohn disease activity and mucosal healing in young patients. *Pediatr Radiol*. 2018 Aug;48(9):1273-9.
 38. Lee SS, Kim AY, Yang S-K, Chung J-W, Kim SY, Park SH, et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*. 2009 Jun;251(3):751-61.
 39. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1324-38.
 40. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H, et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):298-305.
 41. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Dec;12(12):1093-100.
 42. Levine A, Weizman Z, Broide E, Shamir R, Shaoul R, Pacht A, et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Feb;36(2):248-52.
 43. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Outcome following aminosalicilate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jan;56(1):12-8.
 44. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):1078-87.
 45. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000 Oct;119(4):895-902.
 46. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;12(9):1443-51; quiz e88-9.
 47. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2804-12; quiz 2803, 2813.
 48. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6.
 49. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr;10(4):391-9.e1.
 50. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):365-74.e2.
 51. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
 52. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BC, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):876-85.

53. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207.
54. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):440-9.
55. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):36-41. e1.
56. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1377-82.
57. Schaefer ME, Machan JT, Kawatu D, Langton CR, Markowitz J, Crandall W, et al. Factors that determine risk for surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;8(9):789-94.
58. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 May;12(4):439-47.
59. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):423-32.
60. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih M-C, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):1950-61.
61. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jun;14(6):839-49.
62. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jul;53(1):11-25.
63. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):645-59.
64. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Apr;56(4):449-58.